

資料 ③

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-508765

(P2003-508765A)

(43) 公表日 平成15年3月4日(2003.3.4)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ド* (参考)
G 0 1 N 21/27		G 0 1 N 21/27	B 2 G 0 5 9
A 6 1 B 5/145		21/35	Z 4 C 0 3 8
G 0 1 N 21/35		A 6 1 B 5/14	3 1 0

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 43 頁)

(21) 出願番号 特願2001-521219(P2001-521219)
 (86) (22) 出願日 平成12年9月7日(2000.9.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年3月7日(2002.3.7)
 (86) 国際出願番号 P C T / S E 0 0 / 0 1 7 4 1
 (87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 1 7 4 2 2
 (87) 国際公開日 平成13年3月15日(2001.3.15)
 (31) 優先権主張番号 9 9 0 3 1 8 2 - 5
 (32) 優先日 平成11年9月8日(1999.9.8)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (S E)
 (31) 優先権主張番号 0 0 0 1 7 1 1 - 1
 (32) 優先日 平成12年5月9日(2000.5.9)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (S E)

(71) 出願人 オプトク・アクチボラゲット
 O P t o Q A B
 スウェーデン、エス-582 25リンチェピ
 ング、ベルセリウス・サイエンス・パーク
 (72) 発明者 ラッシューイェーラン・リンドバリイ
 スウェーデン、エス-585 93リンチェピ
 ング、バンケキンド・ハーガ
 (72) 発明者 グンナー・エンルンド
 スウェーデン、エス-602 18ノルチェピ
 ング、バリィスラクスガータン49番
 (74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘモグロビンを含む血液特性を測定する方法及び装置

(57) 【要約】

ヘモグロビンを含む血液特性が、透光管に向けられる波長の異なる二本の光ビームを用いて、透光管、特に、ヒトの血管に含まれる液体と血球の混合物から非侵襲的に測定される。光ビームの反射光の検出強度の比率が算出され、この比率を分析することにより血液特性が測定される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 透光管に含まれる液体と血球の混合物からヘモグロビンを含む血液特性を測定する非侵襲的測定方法であって、

a)異なる波長の第1光ビームと第2光ビームを前記透光管に対して向ける行程、

b)前記透光管から反射した第1及び第2光ビームの光の強度をそれぞれ検出する行程、

c)検出強度の比率を計算する行程、及び

d)該比率を分析して血液特性を測定する工程を含むことを特徴とする非侵襲的測定方法。

【請求項2】 前記第1光ビームの波長を、第1光ビームが赤血球を通過する際、赤血球の光吸収が比較的小さくなるように選択する一方、第2光ビームの波長を、第2光ビームが赤血球を通過する際に、赤血球の光吸収が比較的大きく大きくなるように選択することを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項3】 各光ビームの波長を200nm～2000nm、好ましくは400nm～1500nmの範囲内で選択することを特徴とする請求項2に記載の方法。

【請求項4】 第1光ビームの波長を、770nm～950nmの範囲内で選択し、好ましくは770、800、850、940又は950nmとし、第2光ビームの波長を、480nm～590nmの範囲内で選択し、好ましくは500nmであることを特徴とする請求項3に記載の方法。

【請求項5】 第1及び第2光ビームを、互いに平行に向けることを特徴とする請求項1～4のいずれか一に記載の方法。

【請求項6】 第1及び第2光ビームの反射光の強度をそれぞれ、第1及び第2光ビーム間の前記透光管に関して検出することを特徴とする請求項1～5のいずれか一に記載の方法。

【請求項7】 第1及び第2光ビームをそれぞれ前記透光管に対して基本的に垂直に向けることを特徴とする請求項1～6のいずれか一に記載の方法。

【請求項8】 工程(c)を、前記透光管に液体と血球の混合物を流れている

状態で行うことを特徴とする請求項1～7のいずれかに記載の方法。

【請求項9】 前記液体と血球の混合物が血漿を含むことを特徴とする請求項1～8のいずれかに記載の方法。

【請求項10】 工程(a)及び(b)を、哺乳動物、好ましくはヒトの血管に関して行うことを特徴とする請求項1～9のいずれかに記載の方法。

【請求項11】 工程(a)及び(b)を、直径が0.1mmより大きい血管、好ましくは静脈、動脈又は細動脈に関して行うことを特徴とする請求項10に記載の方法。

【請求項12】 工程(a)及び(b)を、手首、足指又は指、好ましくは手首又は第3指骨上の指に関して行うことを特徴とする請求項10又は11に記載の方法。

【請求項13】 工程(a)及び(b)を、透析装置、屠殺場の装置又は血液分別装置の管で、又は血液バッグからなる管に関して行うことを特徴とする請求項1～9のいずれかに記載の方法。

【請求項14】 第1及び第2光ビームそれぞれの反射光の検出強度値を、無線で工程(c)及び(d)を行う手段に送信することを特徴とする請求項1～13のいずれかに記載の方法。

【請求項15】 前記無線送信を、ブルートゥース(Bluetooth, 登録商標)規格準拠通信路を用いることにより行うことを特徴とする請求項14に記載の方法。

【請求項16】 工程(c)が、

I) 左右に等分された、光強度の検出値で描かれた曲線上を、長さが周期のほぼ60%の時間枠で索引する工程、

II) 前記時間枠内の値が中間値よりも高いものがなければ、その値を最大点として時間枠を当該時間枠の長さの半分移動させ、値が中間値を超えていれば、時間枠を1ステップだけ移動させる工程、

III) 最大値の代わりに最小値についてII)と同様にして最小点を指定する工程、

IV) 二つの最大点を含む接続線上の値から、両者間にある最小点の垂線上の

値を引いて A C 信号の高さを得る工程、

V) 工程 I V) を少なくとも 8 回繰り返し、I V) で得た値を加算してその和を観測数で除算して A C 信号平均値を得る工程、及び

VI) 所望により I V) の最小点の全高をステップ V) の A C 信号平均値に加えて D C 信号を得る工程を含み、好ましくは前記 A C 信号及び任意に D C 信号を得るためにコンピュータプログラムを用いることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】 透光管に含まれる液体と血球の混合物からヘモグロビンを含む血液特性を測定する装置であって、

前記透光管に対して異なる波長の第 1 光ビームと第 2 光ビームをそれぞれ向ける第 1 光源及び第 2 光源、

前記透光管から反射した前記第 1 及び第 2 光ビームの光の強度をそれぞれ検出する少なくとも 1 個の検出器、及び

前記検出強度の比率を計算し、該比率を分析して血液特性を測定する処理装置を含むことを特徴とする装置。

【請求項 18】 さらに測定血液特性の値を記憶する記録手段を含むことを特徴とする請求項 17 に記載の装置。

【請求項 19】 さらに測定血液特性の視覚化手段を含むことを特徴とする請求項 17 又は 18 に記載の装置。

【請求項 20】 前記第 1 光源が赤血球により基本的に吸収されない波長の光を放射し、第 2 光源が赤血球により基本的に吸収される波長の光を放射することを特徴とする請求項 17 ～ 19 のいずれかに記載の装置。

【請求項 21】 各光源が、200nm～2000nm、好ましくは400nm～1500nmの範囲内の波長を持つ光を放射することを特徴とする請求項 20 に記載の装置。

【請求項 22】 第 1 光源が放射する光の波長が、770nm～950nm の範囲内、好ましくは 770、800、850、940 又は 950nm であり、第 2 光源が放射する光の波長が、480nm～590nm の範囲内、好ましくは 500nm であることを特徴とする請求項 21 に記載の装置。

【請求項 23】 第 1 及び第 2 光源が、その第 1 及び第 2 光ビームを互いに

平行に放射することを特徴とする請求項 17～22 のいずれか一に記載の装置。

【請求項 24】 前記検出器が、第 1 及び第 2 光ビームの反射光の強度をそれぞれ検出させるため、第 1 及び第 2 光源間に配置されていることを特徴とする請求項 17～23 のいずれか一に記載の装置。

【請求項 25】 第 1 及び第 2 光源がそれぞれ前記透光管に対して基本的に垂直に第 1 及び第 2 光ビームを向けることを特徴とする請求項 17～24 のいずれか一に記載の装置。

【請求項 26】 前記液体と血球の混合物が血漿を含むことを特徴とする請求項 17～25 のいずれか一に記載の装置。

【請求項 27】 光源及び検出器を、哺乳動物、好ましくはヒトの血管に非侵襲的に適用するように設計された試験装置に組み込まれていることを特徴とする請求項 17～26 のいずれか一に記載の装置。

【請求項 28】 前記試験装置を、手首、足指又は指にフィットするように形成されていることを特徴とする請求項 27 に記載の装置。

【請求項 29】 前記試験装置が、指又は足指に適用されるシンプル状シェルからなることを特徴とする請求項 28 に記載の装置。

【請求項 30】 前記シェルが締め付け部を形成し、当該締め付け部に前記検出器及び少なくとも 1 個の第 1 及び第 2 光源が配置されていることを特徴とする請求項 29 に記載の装置。

【請求項 31】 さらに前記光源、検出器及び処理装置を含む前記装置の種々の構成部品間の無線通信用通信手段を含むことを特徴とする請求項 17～30 のいずれか一に記載の装置。

【請求項 32】 前記光源、検出器、処理装置、記録手段及び視覚化手段を含む前記装置の種々の構成部品間の無線通信用通信手段からなることを特徴とする請求項 18 に記載の装置。

【請求項 33】 前記通信手段が、信号の送受信する個別モジュールを含むことを特徴とする請求項 31 又は 32 に記載の装置。

【請求項 34】 前記モジュールが、ブルートゥース (Bluetooth, 登録商標) 規格準拠通信路を用いて信号を送受信することができることを特徴とする請

求項33に記載の装置。

【請求項35】 前記光源が発光ダイオードからなり、各ダイオード及び前記検出器間の距離が、該ダイオード及び前記検出器の中心間距離で4～12mm、好ましくは8～9mmであることを特徴とする請求項17～26のいずれかに記載の装置。

【請求項36】 前記処理装置が、検出強度値を測定血液特性の濃度値に変換するようにしてなることを特徴とする請求項17～35のいずれかに記載の装置。

【請求項37】 前記処理装置が、請求項1に係る方法の工程(c)及び(d)を行うようにしてなるを特徴とする請求項17～36のいずれかに記載の装置。

【請求項38】 請求項1に係る方法の工程(c)及び(d)を行うためのデータ記憶媒体に記憶されたコンピュータプログラム。

【請求項39】 請求項17～37のいずれかに記載の装置の透析装置における使用。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

(発明の分野)

本発明は、赤血球の配向効果を用いて、液体と血球の混合物を含む管中のヘモグロビンを含む血液特性（E V F / ヘマトクリット）の非侵襲的な測定方法に関するものである。本発明はまた、前記測定方法を実施する装置に関するものである。

【 0 0 0 2 】

(背景技術)

ヘモグロビン測定用の種々の非侵襲的方法が知られている。これらの測定方法は、赤血球（R B C s）の特定波長での光エネルギー吸収を利用するものである。カリムらの米国特許5755226号明細書には、フォトプレチスモグラフィ（P P G）及びデータ処理を用いる、哺乳類血液中のヘマトクリットを非侵襲的に直接予測する非侵襲的方法及び装置が開示されている。しかしながら、前記方法は、赤血球がエネルギーを吸収する能力のみを利用するだけであり、また、前記方法は、予測ヘマトクリットの計算時に使用する式が極めて複雑である。従って、前記方法は時間がかかる。しかも、前記方法では、血管中の赤血球の配向性及び分布が考慮されていない。

【 0 0 0 3 】

また、W O 9 7 / 1 5 2 2 9 号明細書には、血液中のヘモグロビン濃度を測定する方法及び装置が開示されている。前記方法は、被検者の口に測定用先端部を導入して被検者の唇の内側の粘膜の下で微小血管系中のヘモグロビンを検出するのに使用される。これは、前記装置の測定用先端部は、口の中に入れる前に、何らかの無菌シェルを備えていなければならないことを意味する。前記測定用先端部の無菌性は、装置を測定前に加圧滅菌するか、前記方法の実施時に使い捨てのプラスチック製先端部を使用しなければならないことを意味する。さらに、前記方法は、ヘモグロビン濃度を測定するために光の反射を利用している。

【 0 0 0 4 】

従って、血球の配向性を考慮に入れ、より正確な検出値が得られる、ヘモグロ

ピンを検出する新しい方法が求められている。さらに、装置を測定前に無菌にする余計な工程や使い捨ての先端部を必要としない方法が望ましい。新しい方法はまた、血圧、例えば、拍動圧（最大血圧）の変動にあまり影響されない方法でもあるべきである。

【 0 0 0 5 】

（発明の開示）

本発明の第1の態様は、透光管に含まれる液体と血球の混合物からヘモグロビンを含む血液特性を測定するための、(a)前記透光管に対して異なる波長の第1光ビームと第2光ビームを向け、(b)前記透光管から反射された第1及び第2光ビームそれぞれの光の強度を検出し、(c)検出された強度の比率を計算し、(d)前記比率を分析し血液特性を測定する工程からなる新たな非侵襲的測定方法である。

【 0 0 0 6 】

反射光の検出強度の比率を分析することにより、液体混合物の特に拍動流における圧力及び流量からの影響が補償され、測定された血液特性が正確であるという利点が得られる。比率は、該比率を問題の血液特性の判明している値に対して以前に得た比率と比較することにより分析される。

【 0 0 0 7 】

本発明の第2の態様は、透光管に含まれる液体と血球の混合物からヘモグロビンを含む血液特性を測定する装置であって、前記透光管に対してそれぞれ異なる波長の第1光ビームと第2光ビームを向ける第1光源及び第2光源、前記透光管から反射された第1及び第2光ビームの光の強度をそれぞれ検出するための少なくとも1個の検出器、及び検出強度の比率を計算し、前記比率を分析し血液特性を測定するための処理装置を含むことを特徴とする装置である。

【 0 0 0 8 】

また、前記装置は任意に、測定された血液特性の値を記憶する記録手段及び／又は測定された血液特性を視覚化する手段を備えていてもよい。

【 0 0 0 9 】

本発明の第三の態様は、透析装置に本発明の装置を使用することである。

【 0 0 1 0 】

「光源」という語は、1個以上の光ダイオードなどの発光素子を含むと理解されるべきである。

【 0 0 1 1 】

本出願において、「血液特性」と言うときは、例えば、ヘモグロビン、全ヘモグロビン、赤血球、白血球、血小板、コレステロール、アルブミン、栓球、リンパ球、薬物その他の物質などの血液成分の濃度、粘度、血圧、血流、血液量、血球疾患、異常血球の発現、貧血、白血病又はリンパ腫などの血液の特性を意味する。

【 0 0 1 2 】

本出願において、「ヘモグロビン」と言うときは、総ヘモグロビン、オキシヘモグロビン、還元ヘモグロビン、カルボキシヘモグロビン、メトヘモグロビン又はスルフヘモグロビンを意味する。

【 0 0 1 3 】

本出願において、「赤血球」と言うときは、ヘモグロビンを含む全溶解又は部分溶解赤血球を意味する。

【 0 0 1 4 】

本出願において、「透光管」と言うときは、動物、哺乳類又はヒトの血管若しくは光を通すパイプ、チューブ又は管状物を意味する。パイプ、チューブ又は管状物は、非可撓性材料を提供するアクリロニトリルブタジエンスチレン(A B S)、ポリカーボネート又はアクリルガラス(ポリメタクリル酸メチル; P M M A)からつくってもよいし、可撓性材料を提供するポリ塩化ビニル(P V C)、シリコンゴム、軟質P V C、例えば、フタル酸ジオクチル、フタル酸ジエチヘキシル又はトリオクチルトリメリテートで可塑化されたP V Cからつくってもよい。P M M Aが、最も好ましい非可撓性材料である。該材料の弾性は、広範囲に変えてもよい。

【 0 0 1 5 】

本明細書で使用しているように、「光」は、一般に、スペクトルの赤外、可視及び紫外領域を含む任意の波長での電磁放射線のことを言う。これに関連して、

少なくとも部分的に組織を透過することができる可視光及び近赤外光などのスペクトル領域の光に特に関係がある。本発明において、前記光は、無偏向光又は偏光、コヒーレント光又はインコヒーレント光を含むことができ、透光管の照射は、定常光パルス、振幅変調光又は連続光を用いておこなってもよいと理解すべきである。

【 0 0 1 6 】

本発明に係る方法においては、第1光ビームの波長は、第1光ビームが赤血球を通過する時に赤血球の光吸収が比較的小さくなるように選択し、第2光ビームの波長は第2光ビームが赤血球を通過する時に赤血球の光吸収が比較的大きくなるように選択するのが好ましい。

【 0 0 1 7 】

各光ビームの波長は、200nm～2000nm、好ましくは400nm～1500nmの範囲内で選択することができる。具体的には、第1光ビームの波長は770nm～950nm、即ち、近赤外線(NIR)の範囲内で、好ましくは、770、800、850、940又は950nmが選択され、第2光ビームの波長は、480nm～590nm、即ち、緑色光の範囲内で、好ましくは、500nmが選択される。

【 0 0 1 8 】

第1及び第2光ビームは、それぞれ透光管に対し基本的に垂直に向け、第1及び第2光ビームの反射光の強度をそれぞれ第1及び第2光ビーム間の透光管について検出するのが適切である。

【 0 0 1 9 】

前記新規方法の工程(a)及び(b)は、液体と血球の混合物が透光管を流れている間におこなってもよい。これにより、前記方法を、家畜などの哺乳動物又は、より重要なことであるが、ヒトに対して、即ち、血管を含む透光管に対して実施することができる。前記血管は、直径が0.1mmより大きくなければならず、静脈、動脈又は細動脈であるべきである。前記血管は適切に、手首、足指又は指の血管、好ましくは、手首又は第三指骨の指の血管であるのがよい。これに代わる方法として、工程(a)及び(b)を、血液バッグ組立体中の液状媒体に対して行う場

合のように、前記混合物が静止している時に行うようにしてもよい。

【 0 0 2 0 】

工程(a)及び(b)をまた、例えば透析装置、セルセーバ(cell saver)、透析モニター、屠殺場の装置又は血液分取装置を含む体外装置の管でおこなっても、血液バック組立体の管でおこなってもよい。

【 0 0 2 1 】

第1及び第2光ビームの反射光の検出強度の値は、それぞれ無線で、好ましくは、ブルートゥース(Bluetooth, 登録商標)規格準拠通信路を用いることにより、工程(d)及び(e)を行う手段に送信される。

【 0 0 2 2 】

本発明の装置において、第1光源は、基本的に赤血球により吸収されない波長の光を放射し、第2光源は、基本的に赤血球により吸収される波長の光を出す。各光源は、200nm～2000nm、好ましくは、400nm～1500nmの範囲内の波長の光を出すようにすべきである。第1光源が放射する光の波長は、770nm～950nmの範囲内、好ましくは、770、800、850、940又は950nmであり、第2光源が放射する光の波長は、480nm～590nmの範囲内、好ましくは、500nmである。

【 0 0 2 3 】

前記検出器は適切に、第1及び第2光源の間に配置され、第1及び第2光ビームの反射光の強度をそれぞれ検出する。第1及び第2光源は、それぞれ第1及び第2光ビームを基本的に管に対してそれぞれ垂直に放射する。

【 0 0 2 4 】

前記光源及び検出器は、哺乳動物、好ましくはヒトの血管への非侵襲的適用向けの実験装置に適切に組み込まれる。前記実験装置は、手首、足指又は指にフィットする形状としてもよい。特に、実験装置は、指又は足指に適用されるシンプル状シェルを備えていてもよい。光源及び検出器は、シェル内で光ビームを向け、光強度を検出するようにしてもよい。シェルは、検出器及び少なくとも1個の第1及び第2光源を配置する収縮部を形成していてもよい。

【 0 0 2 5 】

光源、検出器、処理装置、随意的に記録手段及び視覚化手段を含む前記装置の種々の構成部品間の無線通信用に通信手段を備えていてもよい。前記通信手段は、信号の送受信の個別モジュールからなることが好ましく、該モジュールは、ブルートゥース (Bluetooth, 登録商標) 規格準拠通信路を用いることにより、信号を送受信することができる。

【 0 0 2 6 】

前記光源は、発光ダイオードで構成されていてもよく、この場合、各ダイオードと検出器間の距離は、ダイオード及び検出器の中心間距離で4～12mm、好ましくは8から9mmである。発光ダイオードは、同じシエル、例えば、チップ(chip)内に組み込んでもよく、また、測定対象の片側に配置してもよい。前記発光ダイオードは、チップで同時に使用する場合、交互に光らしてもよい。

【 0 0 2 7 】

前記処理装置は、前記新規方法の工程(a)から(d)を適切に行うようにする。さらに、処理装置は、検出強度値を測定血液特性の濃度値に変換するようにしてもよい。

【 0 0 2 8 】

一般に、本発明の方法及び装置に用いられる光源は、垂直共振器型面発光レーザー(VCEL)などのレーザダイオード又は発光ダイオード(LED)であっても良い。LEDは、あまり高価でないものを用いるのが好ましい。現在、新しい強力な発光ダイオードもあるので、これを用いてもよい。ストロボ、石英ハロゲンランプ又はタングステンランプもまた光源として用いてもよい。さらに、光源は単色光を放射することができるもの、即ち、モノクロメータであってもよい。透光管の被測定点は、直接照らしても、また、光ファイバーを通して光を誘導することにより間接的に照らしてもよい。

【 0 0 2 9 】

本発明の方法及び装置に用いるのに適した検出器は、フォトリランジスタ、フォトダイオード、光電子増幅管、フォトセル、光検出器、光パワーメータ、増幅器、CCDアレイなどである。

【 0 0 3 0 】

前記液体と血球の混合物は、血漿又は他の液体、例えば、水又は透析液で構成されていてもよい。前記血漿は、哺乳動物中の又は哺乳動物からのものが好ましい。さらに、前記液体は、血液の処理中又は処理後に得られる血球を含む他の流体であつてもよい。

【 0 0 3 1 】

前記透光管、好ましくはチューブ又はパイプは、直径が0.1 mmより大きなものとすべきである。透析中、患者の血液量の変化を追うために、ヘモグロビン濃度を測定することが望ましい。血液バッグ組立体に関して、前記新規方法の工程(a)及び(b)は、全血又はバフィーコート、即ち、白血球を濃縮したものを含む血液バッグ組立体と関連して用いられる管状体、バッグ、フィルタ又は他の構成部品に対して行つても良い。

【 0 0 3 2 】

前記新規方法の考えられる他の用途は様々である。従つて、前記方法はまた、管状体を介しての輸血又は同様に献血と共におこなつてもよい。屠殺場では、前記新規方法は、屠殺した家畜から血液を回収する時、及びさらに回収された血液を処理して、直接食品に使用する全血を作る時若しくは分別してアルブミン、免疫グロブリンといった血液成分を得る時に、有用である。前記新規方法は、血球を数える時、即ち、赤血球及び白血球を数える過程で用いてもよい。これは、例えば、フロリダ州マイアミのコールター・ダイアグノスチックス社製コールター・カウンターなどの血球カウンターなどの装置でおこなつてもよい。さらに、前記新規方法は、血液分析、血液型の決定又は血液ガス分析に関連して用いてもよい。また、前記新規方法は、血液分別装置でヒトの血液を分別する時に用いてもよい。前記新規方法を、供血者から血漿を得る時に用いることが望ましい。前記新規方法はまた、供血者からバフィーコートを得る時又は前記バフィーコートをさらに処理して例えばインターフェロンアルファなどのサイトカインを生産する時に、有用である。最後に、本発明方法は供血者からバフフィコートを得る場合或いは、このバフフィコートを更に処理してインターフェロン・アルファなどのサイトカインを生成させる場合にも有用である。例えば、塩化アンモニウムでの赤血球溶解を含む一以上の工程後に、適当な媒体、例えば、イーグルス・ミニマ

ル・エッセンシャル媒質で培養中にウイルス、例えば、センダイ・ウイルスに晒される白血球の精製中に赤血球の溶解がどの程度行われているかを測定するのに有用である。

【 0 0 3 3 】

本発明の実施例によると、少なくとも6本の光ビームが6個の光源から透光管に向けられ、そのうちの3個の光源は近赤外線を放射し、残りの3個の光源は緑色光を放射する。透光管からの反射した赤外及び緑色光の強度は、少なくとも1個の検出器、好ましくは1個の検出器だけで検出される。

【 0 0 3 4 】

本発明の方法及び装置にケーブルを必要としない通信装置を組み入れて、より使い易くすることにより、前記新規方法及び装置の使用の幅が広がる。前記ケーブルを必要としない通信装置により、インターネットによる請求書発送、患者情報の再調査及び統計、ソフトウェア・パッケージの更新及びサービスが見込まれる。利用者は、セルラーホンを用いて行われているのと同様に、多数の試験を行うために必要なコードを得ることができる。

【 0 0 3 5 】

無線通信規格ブルートゥース (Bluetooth, 登録商標) は、病院でのケーブルを必要としない装置を使用する機会をもたらした。ブルートゥース (Bluetooth, 登録商標) 技術は、ケーブルなしに電子装置が互いに通信を行うことを可能とする。送信機と受信機からなるブルートゥース (Bluetooth, 登録商標) モジュールは、多くの用途でケーブルに取って変わるかもしれない。図13は、コンピュータ及び血液特性検出器を備えるシステムを示し、そのシステムは、ブルートゥース (Bluetooth, 登録商標) 技術を用いて前記コンピュータと検出器間でケーブルを必要としない。

【 0 0 3 6 】

L.M.エリクソンにより開発されたブルートゥース (Bluetooth, 登録商標) 技術は、ISMバンド2.45 GHzを使用しても良く、また、無障害通信を確実なものとする。前記システムは、1秒当たり1.600 hopsの速い周波数ホッピングで働くことができる。送信機からの出力を小さくし、10メートルの最大距

離で働くようにしてもよい。但し、本発明の装置の無線通信可能な構成部品間の距離は、1cm~10000000mileまで変えることができる。

【 0 0 3 7 】

構成部品(i)及び(ii)は、それ自体独立した存在、例えば、以下に記述する手錠状又はシンプル状装置を形成していてもよい。該手錠状又はシンプル状装置は、さらに信号を処理するために信号を受信機に送信する送信機を組み込んでいてもよい。

【 0 0 3 8 】

光ダイオード及び検出器を含む前記新たな装置の構成部品は、(a)前記構成部品、即ち、ダイオード及び検出器に近接した可撓性材料、好ましくは高分子材料、最も好ましいのはシリコンゴムを用いてフレキシブル(flexible way)に前記構成部品を好ましくは收容する第1部、及び、(b)可撓性材料、好ましくは高分子材料、最も好ましいのはシリコンゴムからなる光学第2部からなるシェルに收容してもよい。前記第1部はまた、黒いプラスチック材料、最も好ましいのはエポキシ樹脂又はP M M Aからできていてもよい。前記シェルは、当業者に公知の方法で工業規模で成型しても、手造りとしてもよい。シリコンゴムを成型して第1部及び任意に第2部を製造する時、着色粉末(染料)を前記ゴムに加えるのが好ましい。波長が短くなるほど、外部光の問題が大きくなる。従って、前記問題は、染料を材料に加えることにより最小化するとよい。染料は、他の光源からの妨害を最小化する黒が好ましい。シェルを、第1部及び第2部を結合させること、好ましくは接着によりそれらをつなぎ合わせる事、又は他の何らかの方法でそれらをくっつけることにより、例えば、指、足指又は手首といった所に固定してもよい。さらに、シェルは、好ましくはその第1部に内部屈曲部、内部収縮部を形成していてもよい。その場合、指、足指又は手首が測定中適切に位置付けられる。シェルは、任意の形状を取ることができ、前記内部屈曲部又は収縮部を圍繞する。このようにして、指、足指又は手首は締付けられ、血管は、本発明の方法の実施に容易に利用しやすくなる。前記締付けは、機械的な手段により又は単に手で圧迫することによりおこなってもよい。例えば締付けリングと一緒のゴムバンド又はバンド掛け機からなる締付け機を用いることにより、シンプル状又は手錠

状装置を固定し、測定対象を締め付けることができる。

【 0 0 3 9 】

また、前記シェルの第1部の可撓性材料は、天然ゴム又は任意の可撓性純高分子又は共重合体からできていてもよい。あるいは、前記可撓性材料は、1以上の重合体からなってもよい。第1部及び第2部の材料は、アレルギー誘発性物質を含まないのが好ましく、従って、前記シンプル状装置は、哺乳動物の皮膚に十分にやさしいのが好ましい。シェルにより、測定対象の指、足指又は手首を締め付けることができ、好ましいことに血管が前記方法を実施するために容易に利用できるようになる。前記血管は、動脈、静脈又は細動脈であることが好ましい。検出は、手首又は第3指骨の指で行うことが好ましい。

【 0 0 4 0 】

本発明の実施態様に係る手錠状装置は、好ましくは手首に固定するためのストラップに留められた可撓性プラスチックパッチとして存在するものでよい。その場合前記ストラップは、測定中ロック装置を用いて今回はロックされ手首を締め付ける。この実施態様は、図10及び図11に記載されている。図10からわかるように、前記構成部品は、可撓性の基本的に長方形のパッチの隅に、H状に配置するのが好ましい。前記パッチは、丸い角を有し、大きさが51 x 35 mmであるのが好ましい。前記パッチは、測定範囲、例えばヒトの皮膚と接触するために、さらに1段高くなった側を有しているのが好ましく、その場所に、光源及び検出器が現れる。パッチは、好ましくは大きさが51 x 35 mmであり、前記高くなった部分は、大きさが31 x 47 mmであり、外側寸法に対して2 mmの余裕がある。図11から分かるように、前記構成部品は、H状に配置される時、小さい方の長方形、即ち31 x 47 mmの短い方の角に固定するのが好ましい。前記「H」は、例えば手首での測定中、腕又は血管の方向からみて約90度傾けることが好ましい。

【 0 0 4 1 】

前記新たな装置は、少なくとも4個の発光ダイオード、好ましくは少なくとも6個の発光ダイオード及び1個の検出器からなり、それらは、検出器を中心にし、Hの字を形成し、手錠構造の一部を手首の測定に適するように今回はするパッ

チに固定される。その場合、各構成部品の中心を基準とすると前記光源と検出器間の距離は、好ましくは4～12mmであり、もっとも好ましくは約8から9mmである。光源及び検出器は、指、足指又は手首を収容する前記パッチの縁に固定するとよい。好ましくは、パッチは、手首に結びつけるためのストラップに留められる可撓性プラスチックパッチである。前記ストラップは、ロック装置を備えている。加えて、前記装置は、パッチに組み込まれた光源及び検出器を備え、前記電気部品を、黒色のシリコンで被覆されたプリント基板カードの片面に固定し、光学部品を、もう一方の透明なシリコンで被覆された面に固定する。こうすることにより、電氣的遮蔽、迷光の減少及び殺菌できる可能性が保証される。パッチは、好ましくは51×35mmの大きさの長方形であるとしてよく、光源及び検出器は、パッチの角にH字状に配置され固定される。

【0042】

血液特性が観測される管は、光源及び検出器間の分離の適切な選択により識別するとよい。前記光学技術の理論分析及び実験による検証は、I.フリードリン、K.ヨハンソン及びL.G.リンドベルグによる2通の論文に記載された。前記論文は、医学及び生物学における物理学(管を画像化するための光学的非侵襲的技術I及びII、生医学工学部、リンチェピング大学、スウェーデン)に採用され公表される予定である。以下は、彼らの分析及び実験による検証の要約である。

【0043】

ヒトの組織からの光の反射は、光の波長、光源と検出器の分離、光源及び検出器の大きさ及び口径、血液及び組織の光学特性などの多くのパラメータに依存する。光源と検出ファイバー間の分離は、5つの中心間距離(2、3、4、5及び6mm)で変化させた。分析は、より深くの組織から測定信号への影響を増大させるためには、より大きな光源と検出器の分離を選択すべきであるという先に出ていた結論と一致した。

【0044】

数学的分析の結果及び立証された分析の結果は、以下のように要約できる。より大きな分離値では、最大光子路を形成し光検出器で検出される光子は、短い距

離値に対するよりも、より深い層から生じる。このことは、図9に示されている。図9は、2つの異なる光源と検出器の分離及び異なる $FL(\alpha)$ ($FL(0)$)及び $FL(\pi/2)$)での光子の移動の説明図である。 FL とは、管の内側に関連した1組のファイバーの位置である。管の内側に関連して、光源の2つの位置と光検出器のファイバーを考慮した。角度 α は、異なる位置の特性を示すように規定する。略語 $FL(0)$ は、光源及び光検出器を平行に配置することを意味し、 $FL(\pi/2)$ は、光源及び光検出器を管に対して垂直に配置することを意味する。モンテカルロシミュレーションは、ヒト組織に対して近赤外領域において光子は、もし光源と検出器間の分離が約2 mmであれば、検出される前に約2 mm貫通することを示した。

【 0 0 4 5 】

管の観点から血管を、固定したファイバーの直径(1 mm)と組み合わせて3つの血管のレベルで、以下に従い測定する。

血管の表面のレベル(約1 mm)。前記レベルは、照明及び検出ファイバー間の最小の距離(前記実験中2 mm)を設定するのに十分である。

血管の中間のレベル(約2 mm)。照明及び検出ファイバー間の最小の距離は、好ましくは2～3 mmとするとよい。

血管の深いレベル(約3 mm)。照明及び検出ファイバー間の距離は、好ましくは3 mmより大きくするとよい。

【 0 0 4 6 】

前記参考論文の結果は、静脈又は動脈の選択された血管床で酸素飽和などの血液特性及び生理学的パラメータを測定することが可能であることを示す。機側を含む手首又は腕の上腕部のような身体の太い部分を測定するならば、Hbを含む血液特性に関する場合、ファイバー(光源及び検出器)間の距離は、6～12 mmとするとよい。上腕を含む腕のような身体より太い部分に対しては、前記距離を12～30 mmとするとよい。手首又は身体より太い部分で測定する場合、圧力を測定部位に加えることが好ましい。本発明に係る方法はさらに、足の背を含む足首の下に位置する管での測定に用いてもよい。従って本発明は、観測される測定範囲に応じて前記のように設定される異なる距離に配置される光源及び検

出器を備えているとよい。そうすることにより、目的の管に達することができ、従って、Hbを含む血液特性の検出が可能となる。検出器と光源間の距離は、従って前記に設定したように測定範囲に応じて1～20mmとするとよい。

【 0 0 4 7 】

前記参考論文の論文2に記述された、組織中の配光に対する理論上の解答は、反射モードでどのようにヘモグロビンを測定できるかを記述する基礎となる。前記論文の式32は、一般解を提供する。式中、 μ_a 及び μ_s は、光比率の影響を表わし、H及びB又はZは、心拍中の血管径における拍動のばらつきへの影響を表わす。

【 0 0 4 8 】

前記光源は、コードで発振器であってもよい電源に接続する。発振器は、増幅器及びLEDドライバに接続してもよい。ドライバは、1以上のLEDに接続してもよい。反射のための検出器、例えば、フォトダイオードは、少なくとも1個の電流／電圧変換器に接続する。変換器は同様に増幅器に接続してもよい。前記信号は、バンドパスフィルタを通り、その後アナログ出力となるか、又は読出し装置に接続された μ コントローラを通る。

【 0 0 4 9 】

本発明の装置はさらに、リング、板、立方体、球の形状でもよい、複数の光源(6個以上)及び検出器(1個以上)を含む大きなマトリクス探針からなってもよい。

【 0 0 5 0 】

前記新たな装置の処理装置は、特に複数の光源及び検出器からなるマトリクスを使用する時、管の最適の測定場所を探すとよい。その上、処理装置は、確実な信号の強度の制御／証明、アルゴリズム演算の実行、記憶された標準曲線に対してのデータの評価、並びに患者のデータ及び関連する品質判定基準と共に結果の表示及び保存のために用いてもよい。本発明の実施からの結果の出力は、接続されたプリンター装置でおこなってもよい。該プリンター装置は、任意に視覚化手段を用いて接続されていてもよい。

【 0 0 5 1 】

本発明に係る方法の実施のため、検量線を用いてもよい。好ましくはコンピュータの一部である処理装置のメモリーに記憶された検量線により、光ビームを管に向け、その後反射／反射比率を検出する時に得られる、 AC_R / AC_R 又は DC_R / DC_R と表記してもよい反射光強度／反射光強度比率(%)の、ヘモグロビン値(mol/l)への容易な変換が可能となる。検量線は、好ましくは本発明に係る方法と同時にヘモック(Hemocue)装置又は血液ガス分析器で、自発的な健康者及び患者から採取した血液サンプルを分析することにより得られる。前記方法と併せて、反射モードでの分光光度吸収曲線又は反射モードでの記録曲線もまた用いてもよい。

【 0 0 5 2 】

もちろんその代わりに、手作業でデータを処理してヘモグロビンを含む血液特性を測定することも可能である。結果はまた、例えば図に結果をプロットすることにより手作業で視覚化してもよい。検出器からの信号は、以下の手順を用いて分析してもよい。

【 0 0 5 3 】

PPG信号は、定信号及び該定信号に重畳された脈動信号の2つの部分で構成されているので、最初に最大及び最小点を計算する。最大点は、曲線上の時間枠を掃引することにより計算される。時間枠の長さは、AC信号(パルス)の周波数に応じてその周期の約60%に調整され、左右に均等に分配される。時間枠内の値で中央の値よりも大きい値がなければ、前記値を最大点に指定する。その後、プラトー形成曲線が多数の最大点として登録されることを避けるため、時間枠を時間枠の長さの半分急速に移動させる。時間枠内の値で中央の値を超える値があれば、前記時間枠を1ステップだけ移動させる。同様な方法で、最小値を計算する。

【 0 0 5 4 】

各最小点については、AC高を、それぞれ中央点の左と右に最も近い最大点間の接続線への両点間にある最小点からの高さとして算出される。その後続く9個のAC高のうち中央値の高さをAC信号の代表値として選び、間違って検出される最小又は最大点を生じさせる人為結果を取り除く。DC信号を、AC信号の

基準となる最小点への全高プラス A C 信号として計算する。図 14 は、前記手順の一例を示す。前記発明の要約における工程 d は、以下の工程からなることが好ましい。

I) 透過及び／又は反射からの検出値を含む曲線上の時間枠を掃引する。前記時間枠の長さは、好ましくは周期の約 60 % であり、左右に均等に分配される。

II) 前記時間枠内の値で中央値よりも大きい値がない場合、前記値が最大点に指定され、時間枠を時間枠の長さの半分急速に移動させる、又は、値が中央値を超える場合、時間枠を 1 ステップ分しか移動させない。

III) 最大値の代わりに、最小値について II) と同じようにして最小点を指定する。

IV) A C 信号の高さを、2 個の最大点を含む接続線上の値から、両点間に位置する最小点の垂直線上の値を引くことにより求める。

V) 工程 IV) を少なくとも 8 回繰り返し、工程 IV) からの値を集計し、その総和を測定の数で割り、平均 A C 値を得る。

VI) 工程 IV) の最小点の全高を工程 V) の平均 A C 信号に加えることにより任意に D C 信号を得る。

好ましくは前記工程を、A C 信号及び任意に D C 信号を得るためのコンピュータプログラムを用いて行う。前記工程 I) から IV) を行うためのコンピュータプログラムは、データ記憶媒体に記憶されているのが好ましい。好ましくは、前記データ記憶媒体は、前記発明部の要約の iv) に示される処理装置又は中央演算処理装置の一部、若しくは処理装置に挿入され使用される別体のフロッピーディスクである。処理装置は、例えば本発明の要約及び／又は前記工程 I から VI に示されるように、好ましくは本発明に係る方法を実施するためのコンピュータプログラムを含んでいても良い。

【 0 0 5 5 】

本発明はまた、例えば本発明の要約に示されているように、データ記憶装置に記憶され前記新規方法を実施するためのコンピュータプログラムを提供する。

【 0 0 5 6 】

皮膚上で測定する場合、光が光の吸収及び組織での光散乱に応じて減少する点

を除いて、前記方程式は同じである。強度を、本発明を実施する時異なる血流で補償してもよい。皮下に位置する血管の血液の血液特性を測定する場合、反射光の検出は、好ましくは太い血管の上、例えば手首又は第3指骨の指の上で行う。但し、前記血管は、毛細血管からなる周囲の血液量とは有意に異なる血液量を含んでいなければならない。本発明に係る方法及び装置は、好ましくは動脈などの太い血管に代表されるような主要な血液特性を測定するために用いてもよいという点に注目すべきである。前記を、反射光の測定強度に関して血圧及び血流の影響を補償することによりなしてもよい。本発明に係る方法及び装置に用いられる効果はまた、血液ヘモグロビン値が一定である場合個人又は体外のシステムにおける血液特性の変化を測定するために用いてもよい。

【 0 0 5 7 】

本発明のさらなる特徴は、ヒトの血液中の全酸素の97から98%は血液中のヘモグロビン分子によって輸送されているので、前記方法及び装置は非常に簡単に酸素の検出用とすることができるということである。もちろん、前記方法は、赤血球が溶解していない限りヘモグロビンは通常赤血球内に取り込まれているので、赤血球自体を測定するために用いてもよい。血液の粘度は血液中の赤血球の量に対応するので、前記方法は粘度の測定に用いてもよい。本発明の方法及び装置はまたヘマトクリット(HCT)の測定に用いてもよい。血液量当たりのヘモグロビンのグラム数であるヘモグロビンと血液量当たりの血球の量であるヘマトクリットの差は、細胞屈折指数を決定する細胞内のヘモグロビン濃度により測定される。

【 0 0 5 8 】

様々の異なる血液定数を診断に用いる。交換可能なものもあり、前記定数間には一般に認められている関係がある。一般に認められている関係は、以下の通りである。

【 0 0 5 9 】

定数	指標	演算
R B C	単位血液当たりの赤血球数	
E P C	又は赤血球粒子濃度	

H b	血液中のヘモグロビン濃度	
H c t	ヘマトクリット値又は赤血球	$H c t = R B C \times M C V$
E V F	赤血球体積含有率、全体積 に占める赤血球体積の割合	
M C V	赤血球体積 平均微粒子体積の省略形	$M C V = E V F / R B C$
M C H	赤血球中のヘモグロビンの重量 平均球状ヘモグロビンの省略形	$M C H = H b / R B C$
M C H C	赤血球中のヘモグロビン濃度 平均球状ヘモグロビン濃度の省略形	$M C H C = H b / E V F$

【 0 0 6 0 】

さらに、ヒトの血液は、固形成分と血漿からできている。固形血液成分には3つの基本的な型、即ち、赤血球、白血球及び血小板がある。赤血球は、肺から体の組織へ酸素を運ぶヘモグロビンを含む。通常ヘモグロビン濃度は、男性で $132 - 163 \text{ gram/litre}$ 、女性で $116 - 148 \text{ gram/litre}$ の間で変化する。ヘマトクリット(Hct)は、通常男性で $39 - 49\%$ (E V F 0.39 - 0.49) の間で変化する。女性で $37 - 44\%$ (E V F 0.37 - 0.44) の間で変化する。白血球は、赤血球とほぼ同じ大きさであるが、ヘモグロビンを含んでいない。健常者は、血液（人体は約 5 litre の血液を含む）の1立方ミリメートル当たり約5、000、000の赤血球を有しており、血液1立方ミリメートル当たり約7、500の白血球を有している。従って、健常者は、血管系を循環する赤血球6.70個毎に約1個の白血球を有することになる。白血球は、哺乳動物、好ましくはヒトの免疫系を担い、例えば、ある白血球は、侵入する病原体を飲み込む。

【 0 0 6 1 】

血小板に関しては、血小板は、前記固形血球成分のなかで最も小さく、通常は直径が $1 \mu\text{m}$ 未満である。血小板は、赤血球ほど多くないが、白血球よりは多い。健常者は、総計約2兆の血管系を循環する赤血球17個毎に約1個の血小板を持っている。

【 0 0 6 2 】

要約すると、本発明に係る方法及び装置は、白血球及び／又は血小板の量を間接的に測定する場合については、パラメータ間の公知の關係を用いて血管系の様々の特性を測定するのに使用することができる。白血球については、係数は赤血球の $1/670$ であり、血小板については、係数は赤血球の $1/17$ である。従って、本発明に係る前記方法及び装置における工程 $i i i$ 及び $i v$ での血液特性はそれぞれ、白血球及び／又は血小板もまた含むものである。また、コレステロール及びアルブミン濃度も、参考文献としての G B 2 3 2 9 0 1 5 号明細書に記載の方法と共に公知のヘモグロビン濃度を用いることにより測定することができる。前記参考文献に記載の方法は、血液成分濃度の非侵襲的測定に関するものである。

【 0 0 6 3 】

また、本発明に係る前記装置及び方法は、哺乳動物の不斉又は疾病、例えば赤血球が不足する貧血の診断も可能にする。過食症患者はしばしば貧血に苦しんでいる。さらに、うつ血性心不全及び心臓律動障害(cardiac arrhythmies)もまた、本発明に係る前記方法及び装置を用いて検知してもよい。本発明に係る前記方法及び装置は、血小板減少症など血小板疾患の間接的測定の可能性を持っている。これは月経抑制や凝結の問題を示唆できる。さらに、高レベルの白血球はウイルス感染を示唆している。白血球増加症及び白血球減少症も考えられる徴候であり、間接的に検出することができる。また、食細胞系及び免疫系の他の病気も検知可能である。新生児監視は、本発明のもう1つの適用分野である。手術監視もまた、考えられる適用例である。前記装置は、安定した相互作用的な効果(皮膚の色、脂質その他)を補償するため、手術の開始時に「ゼロレベル(zero-level)」に設定することができ、従って、ヘモグロビンを含む血液特性の監視を容易に行うことができる。

【 0 0 6 4 】

本発明はまた、採血にともなう危険(例えば、エイズ、A型、B型及びC型肝炎など)なしに患者の血液の正確な測定を可能とする。注射針を用いての採血は、とりわけ多くの血液サンプルの採取を必要とする個人にとって、痛みをとまな

う方法である。前記欠点は、本発明に係る方法及び装置を用いることによりなくすことができる。さらに、本発明に係る方法及び装置は、子供における測定にとりわけ適している。

【 0 0 6 5 】

以下の実施例は本発明の実施態様を説明するが、決して本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【 0 0 6 6 】

実施例 1

検出を以下の装置を用いておこなった。

アクリルガラス(P M M A)製の内径が3 m mの1本のチューブ。

直径0.094 m mの2本の光ファイバ。そのうちの1本のファイバは、光の発信(光源)用であり、もう1本のファイバは、光の反射の受信(光検出器)用であった。

互いに平行に配置された光ファイバを収容するための外径が0.210 m mの1本のガラスチューブ。

P M M A製のチューブを通してポンプで採血した供血者からの全血。

【 0 0 6 7 】

図1は、光反射の検出のための流れモデルを概略的に示す。図2は、ずり速度の中間のレベルでの赤血球の配向を示す。図3は、異なる吸収物質による血液中の光吸収を示す。図4は、赤血球による光散乱を示す。

【 0 0 6 8 】

前記実験の結果は、チューブ内の赤血球にぶつかる時に光が特有の方向に拡散されることを示している。これはおそらく、円形状チューブ内を移動する時血球を種々の方向に配向させる血球の形状、即ち、両凹面円盤形状に依存するものと思われる。これは、小さなカテーテル内に2本の光ファイバを配置する光学技術により実証される。この場合、一方の光ファイバは光源として働き、他方の光ファイバは光検出器として働く。このファイバ対は、円形状チューブの切断面において周辺からもう一方の周辺へ移動させられる。

【 0 0 6 9 】

図5及び図6は、実験結果の概要、即ち、アクリルガラス製チューブを流れる赤血球を透過した光の強度である。実験設備は、前記実験のものと同じである。

【0070】

図5は、2つの異なる型の赤血球に関して血流に対する透過光の相対的な変化を示す。「硬直した血球(stiff cell)」とは、グルタルアルデヒドで処理し硬直(stiff)させた赤血球のことである。つまり、該赤血球は、流れによる圧力に対して形状を変える能力を失ったということである。

【0071】

前記結果は、赤血球の重要な特性の1つが柔軟性であることを示す。このことは結果として、増大する流れに対する減少した透過強度により証明されるように増大する流れに対する形状の変化、即ち、伸長、及び配向となる。柔軟性のない、つまり硬直した(stiff)赤血球は、光透過の変化で測定されるように流れに対してほとんど又は全く配向効果を示さない。

【0072】

図6は、2つの型の血球に関して血流に対する透過光強度の相対的な変化を示す。「球状血球」とは、非等張緩衝液で処理した赤血球である。前記処理により、血球は両凹面円盤形状をゆるめる。このことは、増大する流れに対して減少した透過強度により証明されるように、増大する流れに対して密な接触及び配向に結果としてなる。測定した光透過は変化するので、球状の赤血球は、増大する流れに対して減少したずり応力を示し、流れに対してほとんど又は全く配向効果を示さない。

【0073】

従って、ヒト及び哺乳類の柔軟な又は柔軟でない管又は動脈などの流れの機能としての赤血球の配向は、主に独特の両凹面円盤形状及び柔軟性によるものであると結論付けることができる。

【0074】

実施例2

第2実験設備は基本的に以下のもので構成した。その基本的に三つの主要部は次の通りである。

血液貯蔵器としての役割もはたす円筒形円板酸素供給器、

流れ制御ローラーポンプ(蠕動ポンプ)及び

光ファイバを介して光源及び光検出器に接続された剛性フロースルーモデル

【 0 0 7 5 】

前記実験設備は、基本的に図7に示されている。但し、透過及び反射の両方を測定するので1個の光検出器が欠けている。波形発生装置が、継続的な血流を発生させるローラーポンプを調整していた。圧力変換器もまた、血流の循環路の1部であった。血液の温度は、実験設備の周りに温風を循環させることにより $37.0 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ に一定に保った。

【 0 0 7 6 】

ガス混合体を、貯蔵器に導き血液と混合させた。ガス交換を円板酸素発生器でシミュレートし、ガス混合物は、窒素中19%の酸素及び5.6%の二酸化炭素からなっていた。酸素飽和度を、98-99%に保ち、血液ガスパラメータ($p\text{O}_2$ 、 $p\text{CO}_2$ 及び $p\text{H}$)は、正常な生理値から逸脱していないものと想定した。

【 0 0 7 7 】

層状フロースルーモデルを用いて、赤血球の溶血を最小限に抑えた。用いた波長は、800 nm、光の最小吸収が赤血球でおこる等吸収点であった。測定を、内径が3.0 mmの亚克力ガラス製のチューブでおこなった。

【 0 0 7 8 】

実施例 3

図10に示す本発明の好ましい実施態様の1つであるシェルからなる手錠状試験装置を用いた。前記手錠状装置は、I)6個の光源(LED、 $\lambda = 875\text{ nm}$)及び、II)1個の検出器からなる。

【 0 0 7 9 】

前記手錠状装置は、可撓性材料からなるパッチ、及びストラップからなる。可撓性材料は、黒い染料(不導性のセラミック顔料)を含むシリコンゴムからなる。可撓性材料は、例えば手首、指又は足指用に屈曲部を形成していてもよい。PPGセンサーは、とりわけ手首で用いられるように設計されていた。センサーの光

学幾何形状を最適化し、血液特性、好ましくは橈骨の平らな部分の上を通る橈骨動脈からの組織深くの血流を観測することを可能とした。LEDと光検出器間の中心から中心の距離を約8-9mmとする。

【0080】

全構成部品を、黒色シリコンで被覆されたプリント基板カードの片面上の電子部品及び透明なシリコンで被覆されたもう片面上の光学部品を備えた、センサーに内蔵する。これにより、電氣的絶縁、迷光の減少及び滅菌の可能性が確保される。

【0081】

手錠状装置の電源、電池エリミネータへの接続の仕方は、図解的に説明するブロック図を通して図10に示されている。手錠状装置はさらに、全測定信号を記憶するラップトップコンピュータに接続されている。

【0082】

測定を、被験者の手首に留めた前記探針(図12参照)を用いておこなった。探針を、橈骨動脈上の手首に配置した。生理食塩水を、探針近くの流れ方向に注入した。前記動脈針を、手~10cmのところで橈骨動脈に流れ方向にして挿入した。センサーと針の先端の距離は、約5cmであった。生理食塩水を、異なる容量で1-5秒間注入した。PPG信号を記録し、観測深さ(monitored depth)を確認した。

【0083】

臨床測定でPPG信号をECG記録と同時に心不全の患者において記録した。反射光の強度のみを記録した。信号の変化は、血液中の希釈効果に対応していた。結果は、即ち、2つの構成成分、言い換えると、心拍と同期の拍動成分(AC)及びゆっくりと変わる成分(DC)からなっているPPG信号は、図12に見ることができる。図中、光反射は、約0.5秒の遅れの後に血液中の希釈効果に対応するAC及びDC両方の信号の変化でわかる。このことから、本発明に係る装置を用いて橈骨動脈自体から情報を引き出すことができることがわかる。図12の下~2枚の図は、心房細動を持つ患者についての記録である。AC及びPPG信号(上部曲線)は、心電図におけるQRSコンプレックスの不規則な出現と一致し

ていた。D C 成分は、循環における異なる生理的特徴、例えば、血管運動、体温調節及び呼吸という総血液量の変化を反映する。

【 0 0 8 4 】

従って、本発明に係る装置は、例えば、手首での中央と関連した血流の観測に有用である。振幅、曲線の形及び周波数の属性における信号の変化はさらに、うつ血性心不全及び心臓律動障害(cardiac arrhythmies)に対応する体内の異なる病理学的現象を反映しているかもしれない。遠隔医療における他の遠隔測定的な(telemetrical)用途が、本発明に係る装置及び方法に対して考えられる。

【 0 0 8 5 】

他の血流観測システムと同様に、本発明に係る装置も患者の手の動きに影響を受けやすい。人為的な結果を減少させるループをさらに前記装置に組み入れてもよい。前述の血流パラメータに加えて、血圧、心拍数、呼吸数及び酸素飽和度を観測する手段を前記装置に組み入れてもよい。

【 0 0 8 6 】

実施例 4

本発明に係る装置を用いて測定をおこなった。相対圧力を観測し、その結果は図 8 に見ることができる。図 8 における図は、増大する収縮期圧に対する反射拍動光の強度を示す。拡張期圧は一定に保った。

【 0 0 8 7 】

本発明の様々な実施態様を上述したが、当業者はさらに、本発明の範囲に入るささいな変更を認識するものである。本発明の広さ及び範囲は、上述の例示的な実施態様によって制限されるべきものではなく、請求項及びそれに相当するものに従ってのみ定めされるべきものである。

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 光反射検出のため概略的に流れモデルを示す図である。

【 図 2 】 ずり速度の中間のレベルでの赤血球の配向を示す図である。

【 図 3 】 異なる吸収物質による血液中の光吸収を示す図である。

【 図 4 】 赤血球による光散乱を示す図である。

【 図 5 】 2 つの異なる型の赤血球に関して血流に対する透過光の相対的変

化を示す図である。

【図6】 2つの型の血球に関する血流に対する透過光強度の相対的变化を示す図である。

【図7】 実施例(実施例2)の実験設備を基本的に示す図である。

【図8】 実施例4でのように観測される相対的な圧力からの結果を示す図である。

【図9】 最大光子路を形成し光検出器により検出され小さな分離値に対するよりも深い層から生じる、より大きな分離値での光子を示す図である。

【図10】 被験者の手首の橈骨動脈上に配置した本発明の装置の探針を示す図である。

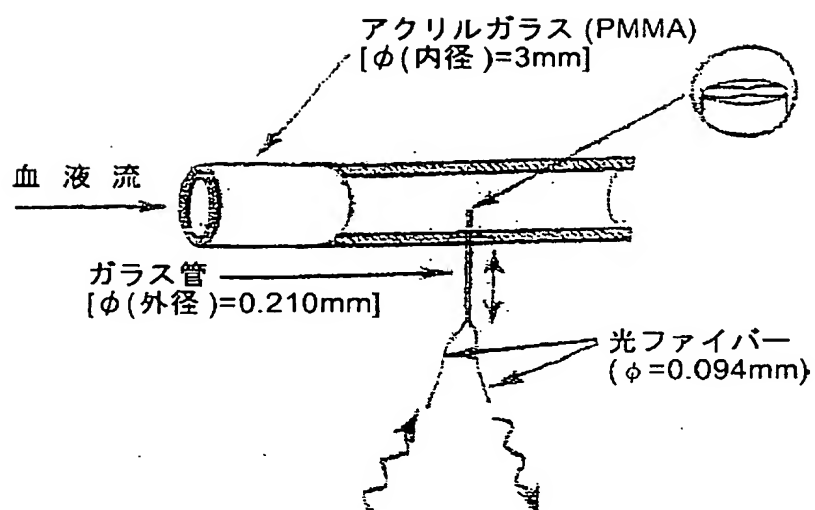
【図11】 可撓性材料製のパッチからなる探針を示す図である。

【図12】 図10及び図11の探針に近い流れ方向に注入した生理食塩水を説明する3枚の図を示す図である。反射光の強度のみが記録され、信号の変化が血液中の希釈効果に対応していた。図12の下～2枚の図は、心房細動の患者の記録、即ち、PPG及びECG信号を示す。

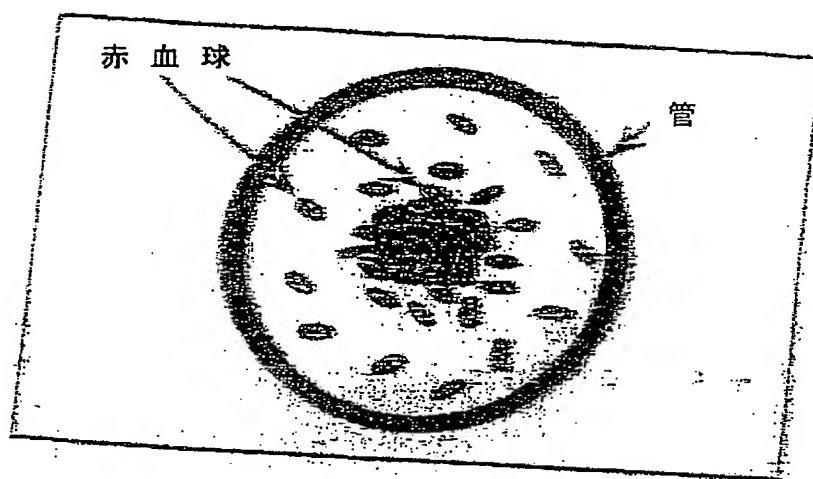
【図13】 本発明の装置の離れた構成要素間のデータの無線通信用のケーブルを必要としないブルートゥース(Bluetooth, 登録商標)装置を備える血液特性測定用の本発明の装置を説明する図である。

【図14】 DC信号、AC信号、最小点及び最大点とともにPPG信号を示す図である。

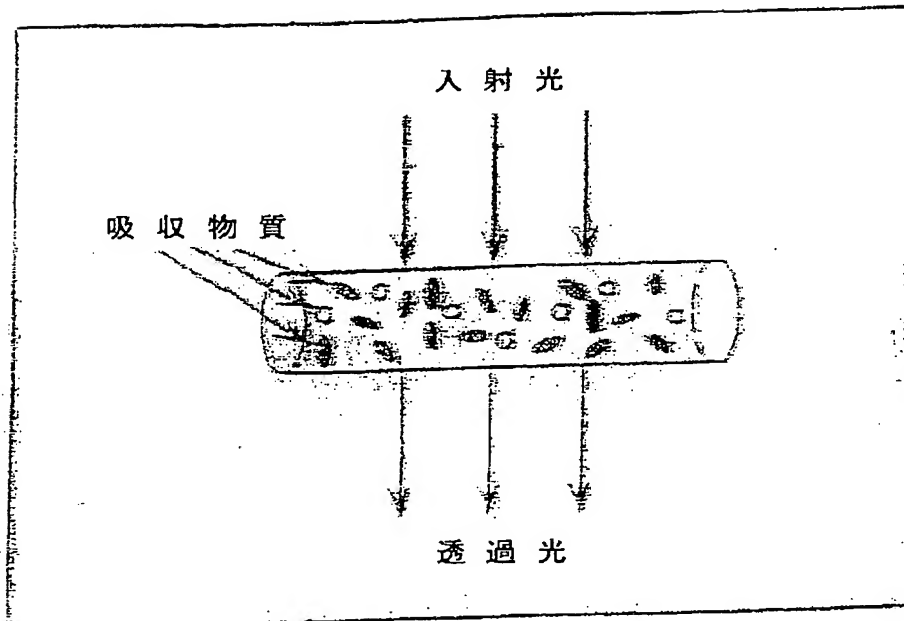
【 図 1 】



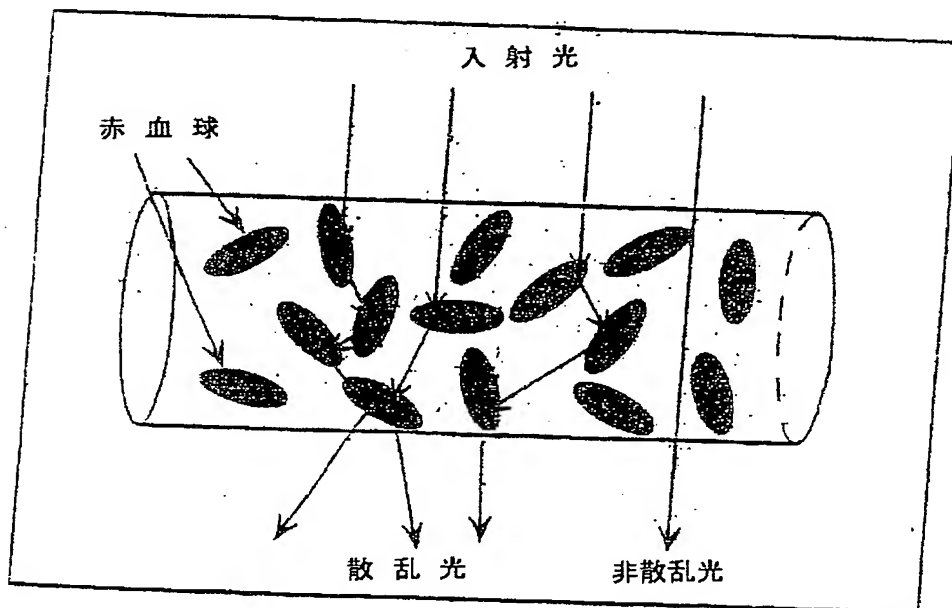
【 図 2 】



【 図 3 】

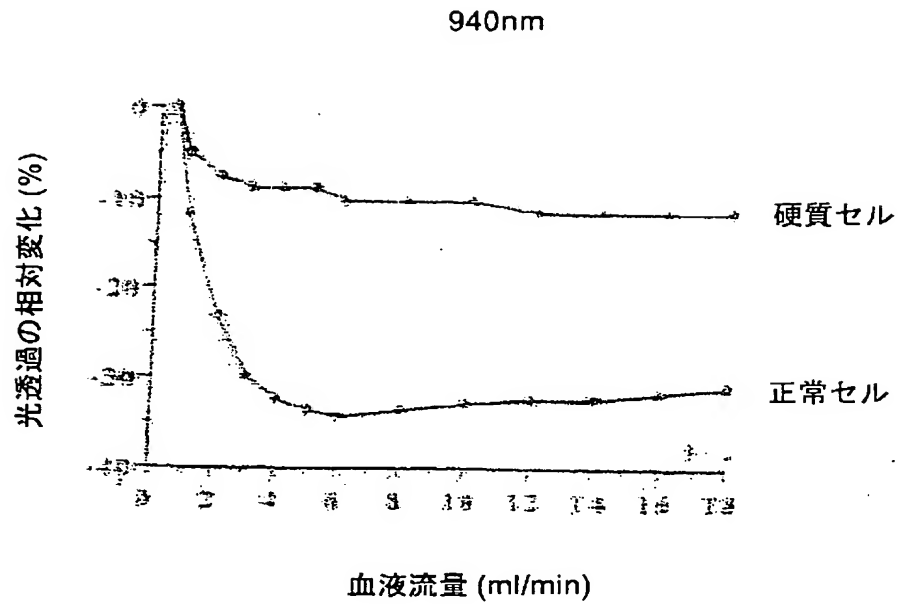


【 図 4 】



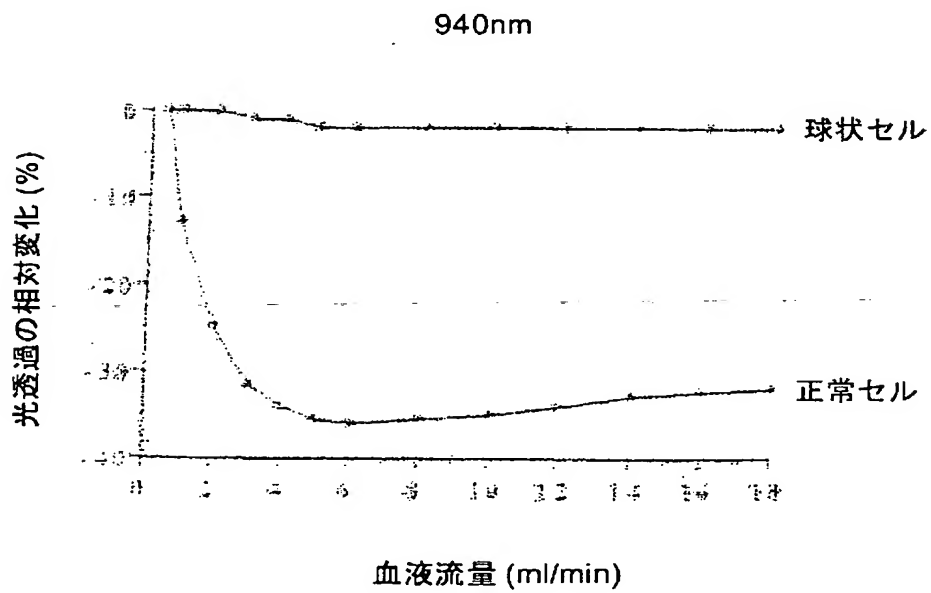
【 図 5 】

光 透 過 — 硬 質 赤 血 球

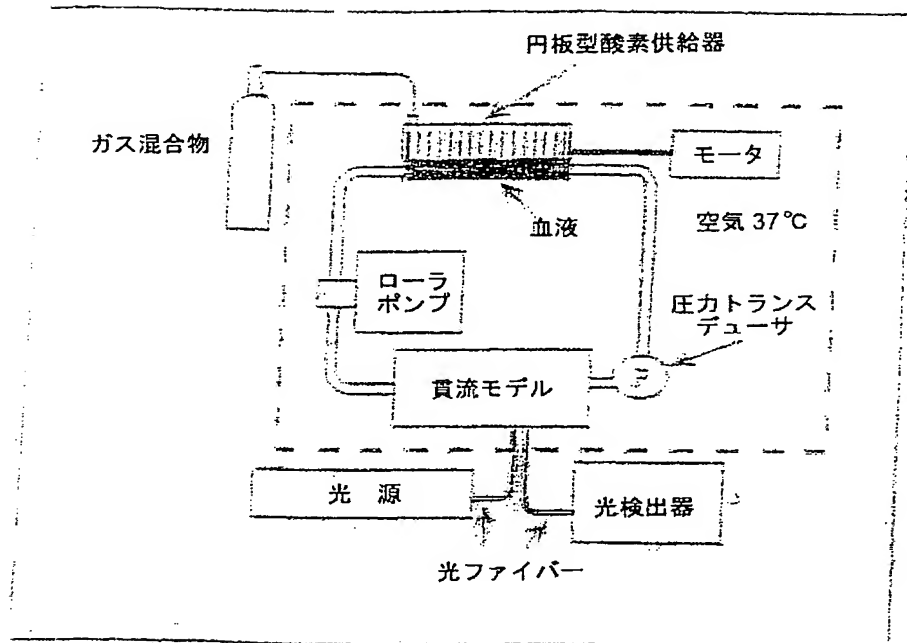


【 図 6 】

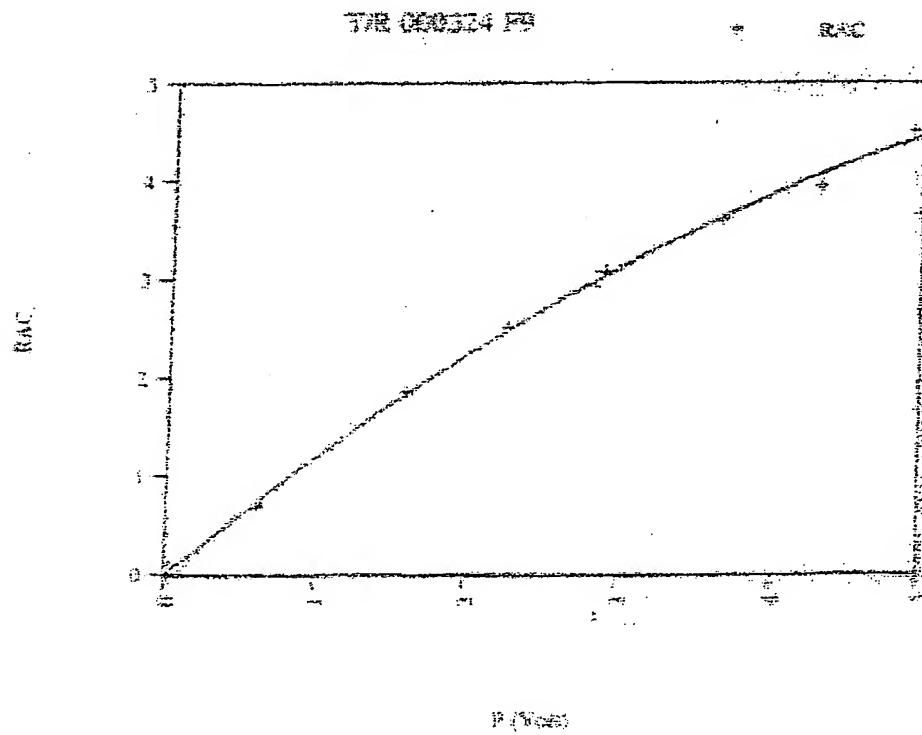
光 透 過 — 球 状 赤 血 球



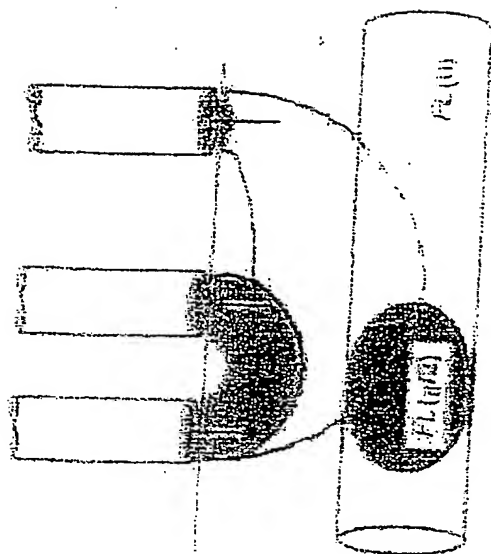
【 図 7 】



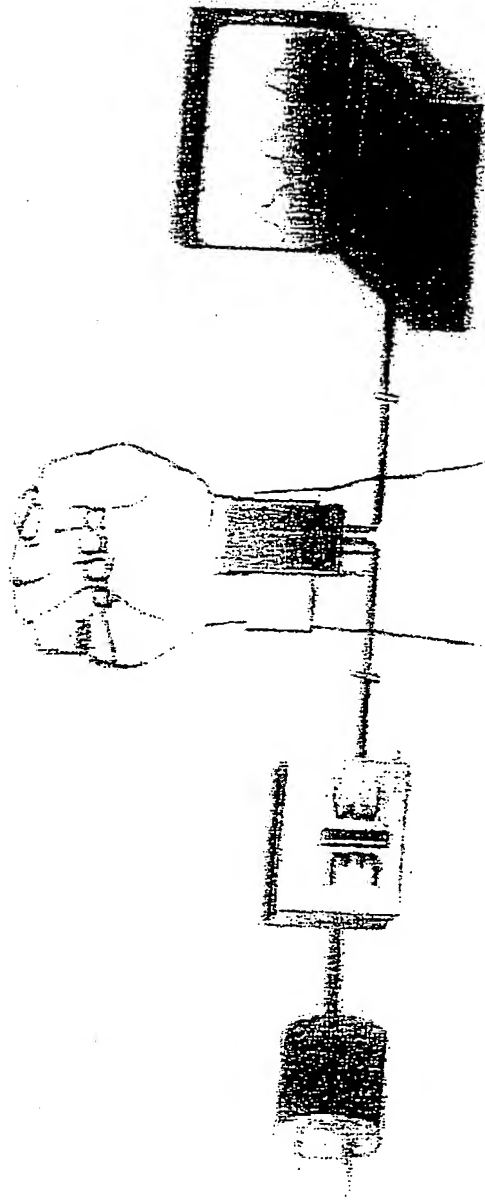
【 図 8 】



【 図 9 】

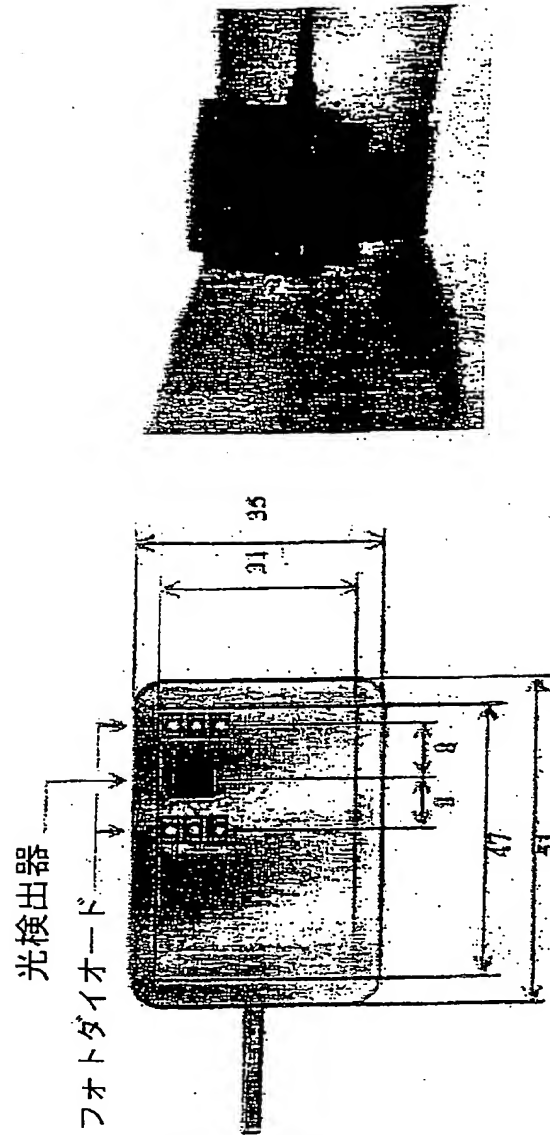


【図 10】



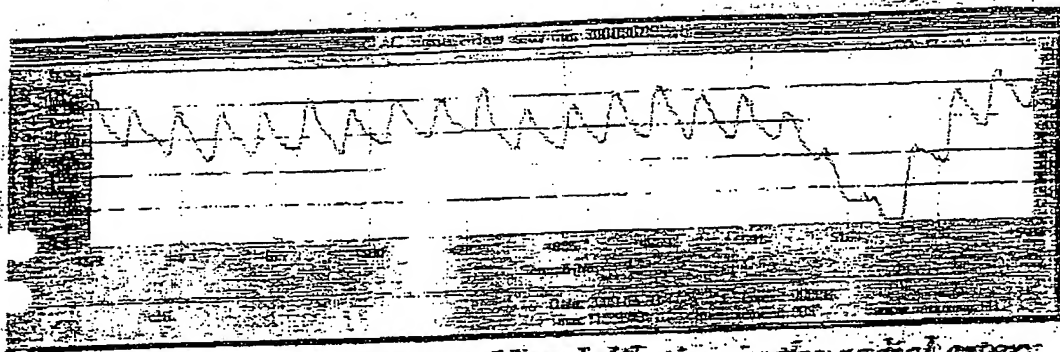
実験装置

【 図 1 1 】

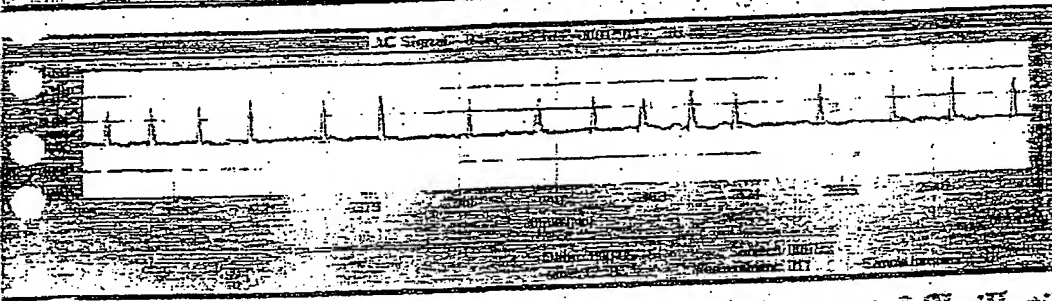
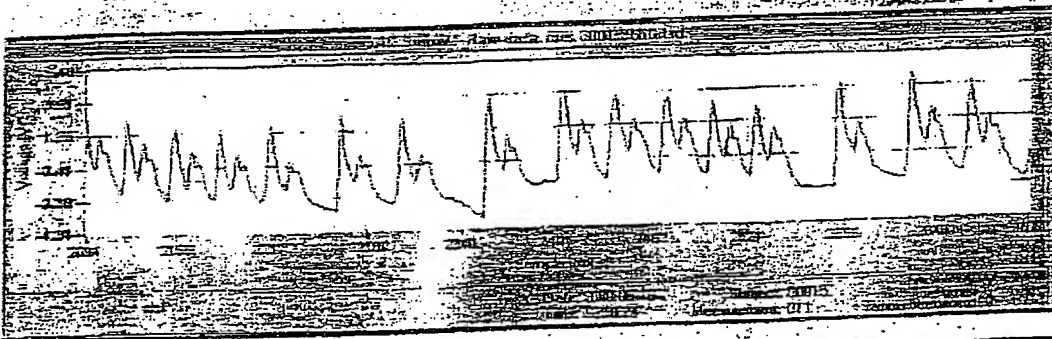


光センサー（全数値の単位体mm）

【 図 1 2 】

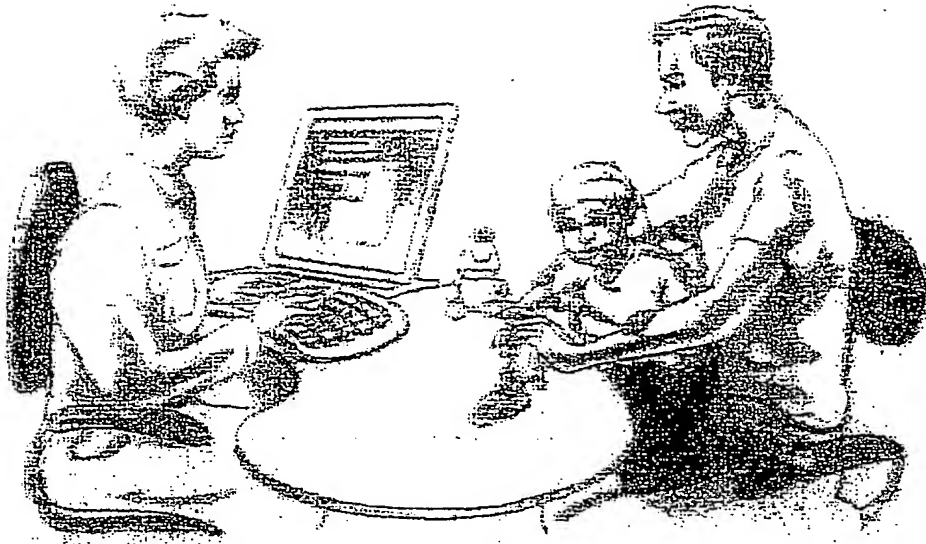


The PPG signal during blood dilation in the radial artery.

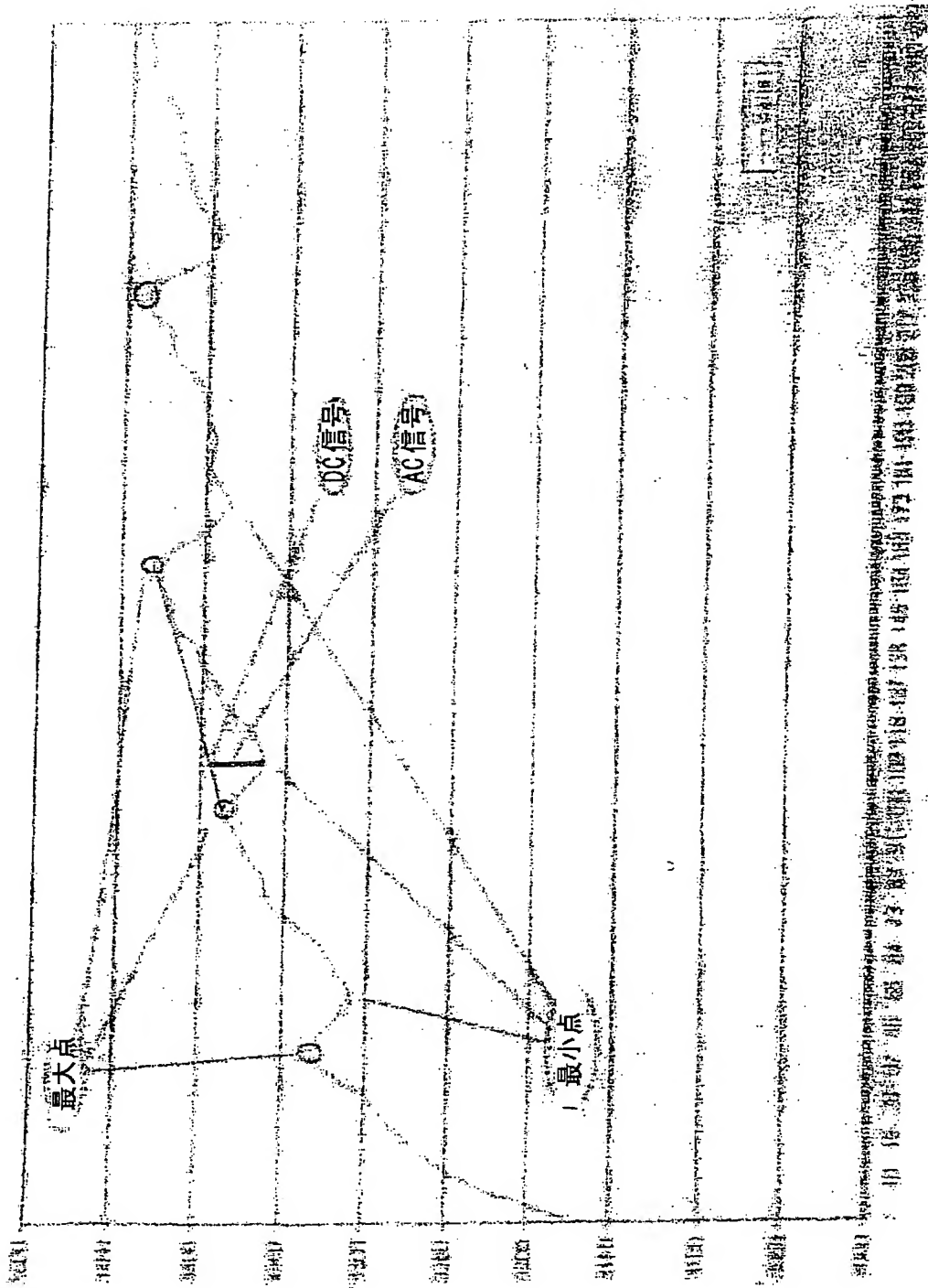


The PPG and ECG signals in a patient with arterial fibrillation.

【図 13】



【 図 1 4 】



【國際調查報告】

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 00/01741

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: A61B 5/00, G01N 33/49, G01N 21/55, G01N 21/31 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: A61B, G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base used, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9111136 A1 (BOSTON ADVANCED TECHNOLOGIES, INC.), 8 August 1991 (08.08.91), page 5, line 7 - line 11; page 15, claim 1, abstract --	1-39
A	US 5934277 A (MARGARET S. MORTZ), 10 August 1999 (10.08.99), column 1, line 61 - line 65 -- -----	1-39
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 January 2001		29-01-2001
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 85		Authorized officer Carolina Palmcrantz/ELY Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/SE 00/01741

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9111136 AI	08/08/91	AU 7302991 A	21/08/91
		US 5239180 A	24/08/93
		US 5054487 A	08/10/91
		US 5222495 A	29/06/93
		US 5222496 A	29/06/93
		US 5246004 A	21/09/93
<hr/>			
US 5934277 A	10/08/99	NONE	
<hr/>			

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 マグヌス・ヴェグフォッシュ
スウェーデン、エス-582 45リンチェビ
ング、ヘガリッズガータン15番

Fターム(参考) 2G059 AA05 AA06 BB12 CC16 EE02
EE11 GG02 GG03 HH01 HH02
HH06 JJ17 KK01 KK03 MM01
MM03 MM10 MM12 PP06
4C038 KL05 KL07

THIS PAGE BLANK (USPTO)